



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Endometriose: efeito na reserva ovária e preservação da fertilidade

Maria Rita Ferreira Maia Barbosa

ABRIL'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Endometriose: efeito na reserva ovária e preservação da fertilidade

Maria Rita Ferreira Maia Barbosa

Orientado por:

Dr. José Joaquim Domingues Nunes

ABRIL'2020

Resumo

A endometriose é uma doença ginecológica que afeta 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e cerca de metade das mulheres com o diagnóstico cirúrgico da doença não consegue engravidar espontaneamente. Um dos fatores implicados é a diminuição da reserva ovária, que é particularmente importante em mulheres jovens submetidas a intervenções cirúrgicas repetidas e na presença de endometriomas bilaterais. Mesmo na ausência de intervenção cirúrgica, pode haver compromisso da reserva ovária pela toxicidade inerente aos próprios endometriomas. A preservação da fertilidade foi inicialmente desenvolvida para mulheres que precisavam de tratamento gonadotóxico anti-neoplásico, mas o seu aperfeiçoamento levou a que se considerasse noutras doenças que também ameaçam a reserva ovária, como a endometriose.

Este trabalho tem como objetivo rever os efeitos da endometriose sobre a reserva ovária e explorar o potencial das técnicas de preservação da fertilidade neste contexto.

Palavras-chave: *endometriose, endometriomas, reserva ovária, preservação da fertilidade*

Abstract

Endometriosis is a gynaecological disease that affects 6 to 10 % of reproductive age women and about half of women with a surgical diagnosis of the disease fail to achieve natural pregnancy. This can partly be explained by the decreased ovarian reserve, which is particularly significant in young women following repeated surgical intervention and in the presence of bilateral endometriomas. Even in the absence of surgical intervention, the ovarian reserve may still be compromised given the toxicity associated with the presence of the endometriomas themselves. Fertility preservation was initially developed for women requiring anti-neoplastic gonadotoxic treatment but, in light of recent advances in the field, its use is starting to be considered in other diseases that also threaten the ovarian reserve, like endometriosis.

This essay's aim is to revise the effects of endometriosis on ovarian reserve and the potential of fertility preservation techniques in this context.

Keywords: *endometriosis, endometrioma, ovarian reserve, fertility preservation*

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Índice de Siglas	iv
1. Introdução	5
2. Metodologia e resultados.....	7
3. Discussão	8
3.1. Endometriose e reserva ovária	8
3.1.1. Endometriomas	8
3.1.2. Intervenção cirúrgica	9
3.1.2.1. Quistectomia Vs. cirurgia ablativa	10
3.2. Preservação da fertilidade na endometriose.....	12
3.2.1. Técnicas de preservação da fertilidade	12
3.2.2. Resultados até ao momento	13
4. Conclusão.....	16
Bibliografia	18

Índice de Siglas

AMH – Anti-Müllerian hormone (hormona anti-mülleriana)

FIV – Fertilização in vitro

ICSI – Intracytoplasmatic Sperm Injection (Microinjecção citoplasmática de espermatozóides)

GnRH – Gonadotropin-releasing hormone (Hormona libertadora de gonadotrofinas)

FSH – Follicle-stimulating hormone (Hormona folículo-estimulante)

1. Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica benigna estrogénio-dependente, que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, acumulando-se principalmente ao nível do peritoneu pélvico, mas também nos ovários e septo retovaginal.^[1, 2] Esta doença afeta 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e o seu diagnóstico pode levar vários anos, em média 7 a 8 anos, a ser estabelecido. Este atraso no diagnóstico é atribuível em parte à sobreposição de sintomas entre a endometriose e outras síndromes associadas a dor.^[3]

De maneira geral existem três fenótipos de endometriose que podem ser distinguidos cirurgicamente: endometriomas (quistos ováricos), implantes endometrióticos superficiais (primariamente no peritoneu) e endometriose de infiltração profunda, definida como um nódulo que se infiltra mais que 5 mm abaixo do peritoneu. A doença ovárica pode ocorrer superficialmente no córtex mas ainda assim está associada a processos de inflamação e fibrose.^[3]

O tratamento da endometriose tem dois grandes objetivos: o alívio da dor e a melhoria da fertilidade.^[2] Dentro das terapêuticas médicas destacam-se o tratamento hormonal, para suprimir e atrasar a recorrência e a progressão da doença, e fármacos para o controlo da dor.^[1] Quando estas não são suficientes, pode-se ainda recorrer à cirurgia com o objetivo de reduzir o risco de recorrência, enquanto se maximiza a qualidade de vida e se mantém as chances de uma eventual gravidez.^[4, 5] A abordagem cirúrgica das diferentes formas de endometriose não depende apenas das particularidades e localizações das lesões endometriais, mas principalmente das características da mulher, nomeadamente a sua idade, paridade, a sintomatologia e o desejo de engravidar.^[4] Hoje em dia, a laparoscopia constitui a via de acesso de eleição no tratamento cirúrgico da endometriose, uma vez que a qualidade da visualização permite uma cirurgia mais minuciosa associada a menor risco de aderências pélvicas, menor dor no pós-operatório e menor absentismo laboral.^[6]

A endometriose é detetada em 30 a 50% da população feminina infértil e cerca de metade das mulheres com diagnóstico cirúrgico da doença não consegue engravidar espontaneamente.^[7] Foram propostas várias teorias que tentam explicar os mecanismos biológicos envolvidos na relação desta doença com a infertilidade. Um desses mecanismos corresponde ao efeito dos endometriomas sobre a reserva ovárica. A maioria da evidência disponível mostra que a abordagem laparoscópica clássica de excisão dos

endometriomas ováricos danifica a reserva ovária, estando descrita uma diminuição significativa dos valores séricos de AMH pós-cirurgia.^[7] Independentemente da intervenção cirúrgica, os endometriomas ováricos contêm uma plétora de agentes potencialmente tóxicos, tal como ferro livre, que podem difundir-se pela parede do quisto danificando a reserva ovária.^[7, 8]

Embora as técnicas de preservação da fertilidade tenham sido inicialmente desenvolvidas para mulheres que necessitam de tratamento gonadotóxico no contexto de doença oncológica, o aperfeiçoamento destes métodos levou a que se considerasse oferecer estes serviços a mulheres com outros processos de doença que também ameaçam a reserva ovária, como a endometriose.^[9]

Este trabalho tem como objetivo rever e compilar a informação publicada acerca da relação entre a endometriose e a reserva ovária, bem como da potencial utilização das técnicas de preservação da fertilidade neste contexto.

2. Metodologia e resultados

Para a realização deste trabalho foi realizada uma pesquisa com palavras-chave em inglês no motor de busca PubMed. Para a revisão literária das técnicas de preservação da fertilidade foi também consultado um documento acedido através do site da Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.

No site PubMed a pesquisa de artigos foi feita através das palavras-chave *fertility preservation in endometriosis* (último acesso a 11/10/2019) que originou 128 resultados, dos quais 12 foram excluídos por se apresentarem escritos noutra língua que não a inglesa. Dos restantes 116 artigos excluíram-se 25 artigos que apresentavam apenas estudos em modelos animais dificultando a extrapolação para o ser humano, ficando com um total de 91 artigos. Destes foram selecionados aqueles que foram publicados nos últimos 10 anos o que levou à exclusão de 26 artigos e a um total de 65 artigos.

Aos 65 artigos obtidos foram aplicados critérios de inclusão baseados na leitura e análise dos títulos e resumos dos mesmos, tendo selecionado 35 artigos.

Durante o trabalho foi sendo necessário consultar algumas das referências bibliográficas dos artigos selecionados, tendo incluído 12 referências por este método no trabalho final.

A partir do site da Sociedade Portuguesa da Medicina da Reprodução consultei o documento “Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico”, que apesar de ser direcionado ao contexto oncológico e não da endometriose demonstrou-se útil por apresentar uma descrição detalhada dos procedimentos inerentes às técnicas de preservação da fertilidade que abordei no meu trabalho.

3. Discussão

3.1. Endometriose e reserva ovárica

Atualmente defende-se que no contexto da endometriose existem dois grandes fatores que têm impacto sobre a reserva ovárica: o dano intrínseco causado pela toxicidade dos próprios endometriomas e as consequências associadas com a cirurgia dos mesmos.^[10]

3.1.1. Endometriomas

A endometriose ovárica é caracterizada pela presença de quistos firmemente aderentes ao córtex e estroma do ovário, designados por endometriomas e estes estão presentes em 17 a 44% das mulheres com endometriose.^[3, 10] Várias teorias tentam explicar a origem dos endometriomas. Segundo a teoria de Hughesdon, o endometrioma ovárico é o resultado da invaginação de tecido endometrial no córtex ovárico com a acumulação de remanescentes endometriais de hemorragias menstruais localizados à superfície do ovário e que aderem ao peritoneu.^[11, 12] Uma teoria mais recente, proposta por Donnez e Nisolle sugere que os endometriomas surgem da metaplasia endometriode do epitélio celômico que invagina no córtex ovárico.^[12, 13]

Estes quistos endometrióticos contêm níveis elevados de fatores que promovem dano celular, tais como enzimas proteolíticas, mediadores inflamatórios, espécies reativas de oxigénio e ferro.^[14, 15] Pela sua toxicidade, estes agentes podem interferir com a expressão de genes essenciais à foliculogénese nas células que rodeiam os quistos, o que resulta na disrupção deste processo, e causa subsequentemente a degradação dos oócitos.^[14, 16] Também os elevados níveis de stress oxidativo ao nível do córtex ovárico são responsáveis pela apoptose de oócitos, causando necrose de folículos primordiais, e consequentemente, uma redução da densidade folicular. Os altos níveis de espécies reativas de oxigénio podem ainda provocar lesões da microvasculatura intersticial do ovário levando à redução da perfusão do córtex ovárico.^[8, 14, 17] Para além disso, o efeito mecânico de estiramento que o endometrioma provoca sobre o córtex ovárico adjacente pode, a longo prazo, contribuir para o dano do mesmo.^[7, 8]

Assim, é razoável inferir que, mesmo previamente à intervenção cirúrgica, os endometriomas podem ser responsáveis pela diminuição da reserva ovárica.^[7, 14] No entanto, esta evidência vem contrastar com os poucos e inconsistentes dados clínicos disponíveis sobre o assunto.^[7] De facto, em mulheres com endometriomas unilaterais a ovulação ocorre menos frequentemente no ovário afetado^[7, 18], mas a resposta ovárica à

hiperestimulação e a qualidade oocitária é semelhante^[7, 19, 20]. Os valores séricos de AMH parecem estar normais em mulheres com endometriomas unilaterais, mas diminuídos naquelas com lesões bilaterais.^[21] Apesar da quantidade de oócitos extraídos ser menor em mulheres com endometriomas bilaterais sob FIV, a evidência atual mostra que tal não altera as chances de engravidarem.^[7, 22, 23]

Pensa-se que a dimensão do endometrioma possa ser um dos fatores que explica este conflito, uma vez que a maioria da evidência de gónadas não operadas foi obtida a partir de mulheres com quistos de pequenas dimensões. Assim, a extrapolação destes dados para toda a população afetada é discutível. Torna-se razoável concluir que os endometriomas ováricos podem afetar a reserva ovárica e que a cirurgia pode piorar significativamente este dano.^[7]

3.1.2. Intervenção cirúrgica

Os dois grandes problemas associados ao tratamento cirúrgico dos endometriomas são por um lado o risco de remover ou destruir tecido ovárico normal juntamente com o endometrioma; e por outro lado o risco de a cirurgia ser incompleta e dos endometriomas recorrerem precocemente.^[24]

Relativamente à intervenção cirúrgica dos endometriomas ováricos, a quistectomia é considerada o tratamento de escolha para os endometriomas sintomáticos, apresentando taxas de recorrência menores em comparação com outras técnicas.^[25] A quistectomia envolve a abertura do quisto (com ou sem recurso a energia laser ou eletrocirúrgica), e posteriormente a extração da parede do endometrioma do restante córtex ovárico.^[4]

A abordagem cirúrgica dos endometriomas melhora a sintomatologia da doente, principalmente a dor, no entanto existem resultados controversos relativamente ao benefício da quistectomia sobre os *outcomes* reprodutivos, particularmente em mulheres sujeitas a técnicas de reprodução assistida.^[26] Uma revisão sistemática recente conduzida por Hamdan et al. concluiu que dentro das mulheres com endometriomas que foram submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistidas (FIV com ou sem ICSI), não houve uma diferença significativa no *outcome* reprodutivo daquelas que tinham sido sujeitas a quistectomia ovárica.^[26, 27] Ainda assim, têm surgido muitos estudos que demonstram que o tratamento cirúrgico dos endometriomas tem um impacto negativo na reserva ovárica.

De maneira a avaliar o impacto da quistectomia na função ovárica, utilizaram-se marcadores como a hormona AMH que apresenta uma correlação com a contagem de folículos antrais, a resposta à estimulação ovárica e a reserva ovárica.^[28, 29] Múltiplos estudos têm demonstrado um declínio significativo dos níveis de AMH no período pós-operatório. No entanto, existem discrepâncias entre os valores apresentados, havendo estudos que apontam para uma recuperação de 65% do valor de AMH pré-operatório ao fim de três meses pós-quistectomia, enquanto outros sugerem uma recuperação de 50% ao fim do mesmo período de tempo.^[28] No estudo de 2011 de Biacchiardi et al. concluiu-se que ao fim de um período de nove meses pós-operatório havia uma recuperação de apenas 43.3% dos valores de AMH em relação aos valores pré-operatórios.^[28, 30] Na literatura, identificam-se duas variáveis com particular impacto na descida dos valores de AMH- a bilateralidade dos endometriomas e gravidade da endometriose.^[31] De facto, as maiores taxas de perda de tecido ovárico saudável ocorrem durante a quistectomia para endometriomas bilaterais. Neste caso, a cirurgia pode ser particularmente prejudicial para a reserva ovárica, com efeitos cumulativos em ambos os ovários.^[31]

Outros fatores que contribuem para a redução das taxas de gravidez espontânea pós-cirúrgicas são a utilização de coagulação eletrocirúrgica e a intensidade da resposta inflamatória local.^[32, 33] A lise das aderências periováricas também foi associada a uma diminuição da reserva ovárica, potencialmente secundária à disrupção da vascularização local, resultando na formação de pequenas zonas isquémicas.^[31, 32]

3.1.2.1. Quistectomia Vs. cirurgia ablativa

Para além da quistectomia, a intervenção cirúrgica dos endometriomas ováricos pode ser feita por ablação. Nesta técnica o endometrioma é fenestrado, drenado, lavado e posteriormente a parede do quisto é destruída através de uma fonte de energia (corrente elétrica bipolar, laser de CO₂ ou energia plasma).^[26] Vários estudos compararam os resultados da quistectomia versus a ablação de maneira a determinar qual das técnicas mostrava superioridade em termos da recorrência e das taxas de gravidez pós-operatórias.

A ablação de endometriomas através de coagulação bipolar é definitivamente desencorajada devido aos resultados inferiores em relação às restantes técnicas ablativas que foram demonstrados por dois estudos randomizados combinados numa meta-análise.^[31]

Carmona et al. comparou a técnica de ablação com laser de CO₂ com a técnica de quistectomia ovárica, tendo concluído que, cinco anos após a cirurgia, as taxas de gravidez eram comparáveis entre os dois grupos. Em contraste, a taxa de recorrência imediata foi maior no grupo de mulheres sujeitas a ablação, ainda que a diferença não tenha sido considerada estatisticamente significativa.^[12, 34] Este aumento das taxas de recorrência da técnica ablativa em relação à quistectomia pode ser explicado pelo facto de, em algumas mulheres, ser impossível expor todo o interior do quisto aos raios de energia laser. De facto, neste estudo foram incluídas mulheres com múltiplos quistos e ovários escleróticos que tornavam difícil a sua evacuação ou manipulação.^[12]

No único estudo que comparou a ablação por energia plasma com a quistectomia, as taxas de gravidez pós-operatórias eram semelhantes entre os dois grupos, apesar do grupo sujeito à cirurgia ablativa apresentar um número de fatores de mau prognóstico significativamente superior (mulheres mais velhas, quistos bilaterais, endometriose profunda, e endometriose colorretal).^[12, 35]

Ainda que estes estudos não demonstrem a superioridade da técnica ablativa (quer por laser quer por energia plasma) em relação à quistectomia, eles mostram que a cirurgia ablativa é uma alternativa válida à quistectomia.

Existem situações que requerem atenção especial por parte dos cirurgiões, nomeadamente a bilateralidade, as grandes dimensões e a recorrência dos endometriomas, uma vez que a cirurgia nestas situações pode ser particularmente prejudicial à reserva ovárica. Assim, nestes casos, alguns cirurgiões optam por usar uma técnica baseada nestes três passos: 1) Drenagem dos quistos endometriais por via laparoscópica ou guiada por ecografia transvaginal; 2) Supressão do ciclo menstrual durante três meses com um análogo da GnRH; 3) Ressecção ou ablação laparoscópicas dos endometriomas. A extensão da cirurgia pode ser reduzida em 50% graças ao passo 2 deste procedimento.^[12, 13, 36]

3.2. Preservação da fertilidade na endometriose

As técnicas de preservação da fertilidade foram inicialmente desenvolvidas para mulheres que, no contexto de doença oncológica, necessitam de tratamento anti-neoplásico com consequências gonadotóxicas, como por exemplo a quimioterapia.^[9, 37] No entanto o aperfeiçoamento dos protocolos de estimulação ovárica e das técnicas de vitrificação criou novas possibilidades na área da preservação da fertilidade. Assim, técnicas como a vitrificação oocitária já não são consideradas exclusivamente em situações oncológicas, mas também noutras doenças que colocam em risco a reserva ovárica, como a endometriose. De facto, esta doença, que afeta 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, tem uma incidência ainda maior na população infértil e cerca de metade das mulheres com o diagnóstico cirúrgico da doença não consegue engravidar espontaneamente.^[3, 7, 38] Como discutido anteriormente, o tratamento cirúrgico da endometriose, particularmente a remoção dos endometriomas ováricos, tem um efeito prejudicial sobre a reserva ovárica e mesmo na ausência de intervenção cirúrgica esta pode estar afetada. Neste sentido, principalmente nas mulheres jovens em idade reprodutiva que têm endometriose diagnosticada, deve ser discutido o potencial risco de reserva ovárica baixa, falência ovárica prematura e futura infertilidade, de maneira a equacionar a necessidade de recorrer a técnicas de preservação da fertilidade. Entre estas destacam-se as técnicas de criopreservação de oócitos ou embriões, bem como a criopreservação de tecido ovárico, apesar de este último ainda ser considerado experimental.^[32]

3.2.1. Técnicas de preservação da fertilidade

Criopreservação de embriões

Esta técnica compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular para recolha de oócitos e posterior inseminação por FIV ou por ICSI. Os embriões obtidos são então criopreservados. Quando o casal assim o pretender, os embriões são descongelados e transferidos para o útero. Apesar da eficácia largamente comprovada, optar por esta técnica pode limitar a autonomia reprodutiva da mulher, já que, em Portugal, os embriões resultantes só poderão ser utilizados pelo casal que lhes deu origem. Em julho de 2015 o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida emitiu uma recomendação que desaconselha a criopreservação de embriões para preservação da fertilidade.^[39]

Criopreservação de oócitos

Esta técnica compreende os mesmos passos iniciais que a anterior, procedendo-se primeiro à hiperestimulação ovárica controlada e, de seguida, à recolha dos oócitos para serem criopreservados por vitrificação (congelação ultra-rápida).^[39, 40] A técnica de vitrificação veio melhorar significativamente a sobrevivência dos oócitos, as taxas de fecundação e a proporção de embriões de elevada qualidade, face à congelação lenta.^[38, 41] Um ensaio randomizado realizado em 600 recipientes de doação de oócitos mostrou que os resultados em termos de taxas de gravidez não eram diferentes usando oócitos frescos ou quando estes eram vitrificados/desvitrificados.^[38, 42]

Criopreservação de tecido ovárico

Esta técnica envolve a colheita de vários fragmentos do córtex do ovário ou da totalidade do mesmo (ooforectomia completa) por cirurgia laparoscópica. De seguida, o tecido removido é dissecado em tiras de pequenas dimensões que são congeladas para transplantação futura. Esta técnica, ainda considerada experimental, é a única que não exige estimulação ovárica nem punção folicular, não implicando por isso qualquer adiamento do tratamento da doença de base.^[39, 43] No caso da endometriose, ao remover e congelar-se o tecido ovárico poupa-se o processo de detioração a que esses folículos estariam sujeitos pela potencial progressão da doença. No entanto, a técnica de remoção do tecido ovárico torna-se particularmente difícil e com maior risco cirúrgico no caso de aderências pélvicas, um achado frequente na endometriose. Para além disso, não se pode deixar de considerar o risco da própria intervenção cirúrgica deteriorar a reserva ovárica.^[32]

3.2.2. Resultados até ao momento

Em 2009, Elizur et al. publicaram o primeiro caso de criopreservação de oócitos para preservação da fertilidade na endometriose, numa mulher de 25 anos com história de endometriose sintomática que já tinha motivado quatro intervenções cirúrgicas incluindo uma ooforectomia unilateral. Pela progressão clínica e gravidade da doença, considerou-se a realização de nova intervenção cirúrgica. A contagem de folículos pré-antrais no ovário restante era de 3, sugerindo já uma reserva ovárica baixa com risco de ser ainda mais afetada pela próxima cirurgia. Na altura a doente não tinha parceiro tendo-se sugerido a possibilidade de criopreservar os oócitos antes de se avançar com mais tratamentos. A doente concordou e, após aprovação pelo hospital, foi sujeita a três ciclos

de estimulação ovárica com um total de 21 oócitos criopreservados, não havendo até agora mais dados sobre a sua utilização para eventual gravidez.^[44]

Em 2013, Garcia-Velasco et al. publicaram um estudo observacional retrospectivo em que acompanharam durante 5 anos mulheres que realizaram criopreservação de oócitos para preservação da fertilidade. Neste estudo, verificaram que 38 das 560 mulheres (6.8%) com indicação não-oncológica para preservar a fertilidade sofriam de endometriose. No entanto não foram reportados mais dados acerca do uso subsequente dos oócitos ou de gravidezes nesse grupo.^[45]

Entre 2013 e 2017, Raad et al. realizaram um estudo observacional retrospectivo no qual acompanharam durante três anos um grupo de 62 mulheres com endometriose e idades compreendidas entre os 21 e os 40 anos referenciadas para preservação da fertilidade. As mulheres foram divididas em três grupos consoante o fenótipo da doença: endometriose superficial, presença de endometriomas ováricos ou endometriose com infiltração profunda. Relataram os seguintes resultados: 49 dessas 62 mulheres foram submetidas a estimulação ovárica controlada enquanto 13 delas decidiram não realizar qualquer tratamento. Para a estimulação ovárica utilizaram-se protocolos com antagonistas da GnRH ou análogos da FSH. Das 49 mulheres, 33 doentes foram expostas apenas a um ciclo de estimulação ovárica enquanto as restantes 16 foram submetidas a dois ou mais ciclos. O número médio de oócitos criopreservados por ciclo foi de 9.5 ± 6.1 , sendo que este parâmetro se apresentava significativamente mais baixo nas doentes que referiam excisão cirúrgica prévia de endometriomas quando comparadas com aquelas sem história cirúrgica (6.8 ± 4.4 vs. 11.2 ± 6.5 oócitos recolhidos). Neste estudo, concluiu-se que a preservação da fertilidade nas mulheres com história de cirurgia por endometriomas ováricos estava associada a uma pior resposta à estimulação ovárica comparando com as mulheres que também tinham endometriomas mas sem história de intervenções cirúrgicas aos mesmos.^[46] Estes achados demonstram que, pré-operatoriamente, é importante haver um aconselhamento sobre preservação da fertilidade a mulheres jovens que sofrem de endometriose grave.

Apesar de escassa, existe evidência da aplicabilidade da técnica de criopreservação do córtex ovárico no contexto da endometriose. Em 2005, Donnez et al. forneceram as primeiras provas de que esta abordagem podia funcionar ao reportarem dois casos de reimplantação ortotópica imediata de tecido ovárico no ovário contralateral de duas mulheres submetidas a ooforectomia unilateral por endometriose recorrente. Foram

realizadas biópsias três meses após o enxerto que mostraram folículos primordiais viáveis bem como uma rede capilar neovascular.^[47] Em 2010, Oktay e Oktem reportaram um caso de uma mulher com endometriose que, aos 28 anos, foi submetida ao processo de criopreservação do tecido ovárico. Um ano mais tarde, já em pós-menopausa, procedeu-se à transplantação ortotópica dos fragmentos ováricos preservados no peritoneu pélvico esquerdo. Na sua última consulta de seguimento, nove meses depois da intervenção, documentaram-se ciclos ovulatórios normais.^[7, 48]

4. Conclusão

A endometriose é uma doença frequentemente associada à infertilidade e têm sido propostos vários mecanismos biológicos que tentam explicar esta relação. Um destes mecanismos corresponde ao efeito da doença sobre a reserva ovária. A endometriose ovária é caracterizada pela presença de endometriomas firmemente aderentes ao córtex e estroma do ovário, estando presentes em 17 a 44% das mulheres com endometriose. Por conterem elevados níveis de enzimas proteolíticas, mediadores inflamatórios, espécies reativas de oxigénio e ferro, estes quistos podem provocar a disrupção do processo de foliculogénese e levar subsequentemente à degradação dos oócitos. Torna-se razoável inferir que, mesmo previamente à intervenção cirúrgica, os endometriomas podem ser responsáveis pela diminuição da reserva ovária. Este dano é particularmente importante em mulheres com endometriomas bilaterais, existindo uma resposta significativamente menor à hiperestimulação ovária quando sujeitas a técnicas de FIV.

Embora a abordagem cirúrgica dos endometriomas melhore a sintomatologia da doente, principalmente a dor, existem resultados controversos relativamente ao benefício da quistectomia sobre os *outcomes* reprodutivos, particularmente em mulheres sujeitas a técnicas de reprodução assistida. Múltiplos estudos têm demonstrado um declínio significativo nos níveis de AMH no período pós-operatório, sendo que existem situações que requerem atenção especial por parte dos cirurgiões por poderem ser particularmente prejudiciais à reserva ovária, nomeadamente a bilateralidade, as grandes dimensões e a recorrência dos endometriomas. Relativamente às diferentes abordagens cirúrgicas dos endometriomas, a ablação através de coagulação bipolar é definitivamente desencorajada devido aos resultados inferiores em relação às restantes técnicas ablativas.

Dado as noções que se têm atualmente sobre a relação entre a endometriose, a infertilidade e o dano sobre a reserva ovária, a preservação da fertilidade pode demonstrar-se útil para as mulheres com endometriose, particularmente as que têm endometriomas bilaterais não operados e para aquelas que já foram submetidas a excisão unilateral de endometriomas e necessitam de nova intervenção cirúrgica por recorrência no ovário contralateral. Ainda assim é importante realçar que esta é uma doença relativamente comum, de maneira que a introdução de um programa de preservação da fertilidade para todas as mulheres afetadas teria efeitos importantes do ponto de vista clínico, logístico e financeiro. Até à data não existem publicações sobre o *outcome* clínico das mulheres com endometriose submetidas a técnicas de preservação da fertilidade,

sendo necessários mais estudos e análises de custo-efetividade antes da sua implementação na prática clínica.

Bibliografia

1. Parasar, P., Ozcan, P. and Terry, K.L. (2017) Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, **6**, 34–41.
2. Giudice, L.C. and Kao, L.C. (2004) Endometriosis. *Lancet*, **364**, 1789–1799.
3. Falcone, T. and Flyckt-Rebecca, R. (2018) Clinical management of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*, **131**, 557–571.
4. Donnez, O. and Roman, H. (2017) Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertility and Sterility*, **108**, 931–942.
5. Menakaya, U., Infante, F. and Condous, G. (2013) Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*, **28**, 3162–3163.
6. Chapron, C. (2002) Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a meta-analysis. *Human Reproduction*, **17**, 1334–1342.
7. Somigliana, E., Viganò, P., Filippi, F., Papaleo, E., Benaglia, L., Candiani, M., et al. (2015) Fertility preservation in women with endometriosis: For all, for some, for none? *Human Reproduction*, **30**, 1280–1286.
8. Sanchez, A.M., Viganò, P., Somigliana, E., Panina-Bordigno, P., Vercellini, P. and Candiani, M. (2014) The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: From pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human Reproduction Update*, **20**, 217–230.
9. Barnett, R., Banks, N. and Decherney, A.H. (2017) Endometriosis and Fertility Preservation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **60**, 517–523.
10. Sönmezer, M. and Taşkin, S. (2015) Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Women's Health*, **11**, 625–631.
11. Hughesdon, P.E. (1957) the Structure of Endometrial Cysts of the Ovary. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **64**, 481–487.
12. Roman, H. (2018) Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *Journal of Visceral Surgery*, **155**, S31–S36.
13. Donnez, J., Nisolle, M., Gillet, N., Smets, M., Bassil, S. and Casanas-Roux, F. (1996) Large ovarian endometriomas. *Human Reproduction*, **11**, 641–645.
14. Park, H.J., Kim, H., Lee, G.H., Yoon, T.K. and Lee, W.S. (2019) Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: A review. *Obstetrics and Gynecology Science*, **62**, 1–10.
15. Iizuka, M., Igarashi, M., Abe, Y., Ibuki, Y., Koyasu, Y. and Ikuma, K. (1998) Chemical assay of iron in ovarian cysts: A new diagnostic method to evaluate endometriotic cysts. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **46**, 58–60.
16. Iwabuchi, T., Yoshimoto, C., Shigetomi, H. and Kobayashi, H. (2015) Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, 1–7.
17. Matsuzaki, S. and Schubert, B. (2010) Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility*, **93**, 2431–2432.

18. Horikawa, T., Nakagawa, K., Ohgi, S., Kojima, R., Nakashima, A., Ito, M., et al. (2008) The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **25**, 239–244.
19. Ashrafi, M., Fakheri, T., Kiani, K., Sadeghi, M. and Akhoond, M.R. (2014) Impact of the endometrioma on ovarian response and pregnancy rate in in Vitro fertilization cycles. *International Journal of Fertility and Sterility*, **8**, 29–34.
20. Filippi, F., Benaglia, L., Paffoni, A., Restelli, L., Vercellini, P., Somigliana, E., et al. (2014) Ovarian endometriomas and oocyte quality: Insights from in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, **101**, 1–7.
21. Somigliana, E., Marchese, M.A., Frattaruolo, M.P., Berlanda, N., Fedele, L. and Vercellini, P. (2014) Serum anti-mullerian hormone in reproductive aged women with benign ovarian cysts. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **180**, 142–147.
22. Reinblatt, S.L., Ishai, L., Shehata, F., Son, W.Y., Tulandi, T. and Almog, B. (2011) Effects of ovarian endometrioma on embryo quality. *Fertility and Sterility*, **95**, 2700–2702.
23. Benaglia, L., Bermejo, A., Somigliana, E., Faulisi, S., Ragni, G., Fedele, L., et al. (2013) In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas. *Fertility and Sterility*, **99**, 1714–1719.
24. Jacques Donneze, Jean Squifflet, Pascale Jadoul, Jean-Christophe Lousse, Marie-Madeleine Dolmans, O.D. (2012) Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 1654–1662.
25. Hart, R., Hickey, M., Maouris, P., Buckett, W. and Garry, R. (2005) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: A Cochrane Review. *Human Reproduction*, **20**, 3000–3007.
26. Cranney, R., Condous, G. and Reid, S. (2017) An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **96**, 633–643.
27. Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T.C. and Cheong, Y. (2015) The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, **21**, 809–825.
28. Jacob, G.P., Oraif, A. and Power, S. (2016) When helping hurts: the effect of surgical interventions on ovarian reserve. *Human Fertility*, **19**, 3–8.
29. van Rooij, I.A.J. (2002) Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction*, **17**, 3065–3071.
30. Biacchiardi, C.P., Piane, L.D., Camanni, M., Deltetto, F., Delpiano, E.M., Marchino, G.L., et al. (2011) Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reproductive BioMedicine Online*, **23**, 740–746.
31. Hirokawa, W., Iwase, A., Goto, M., Takikawa, S., Nagatomo, Y., Nakahara, T., et al. (2011) The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Human Reproduction*, **26**, 904–910.
32. Carrillo, L., Seidman, D.S., Cittadini, E. and Meirow, D. (2016) The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **33**, 317–323.

33. Li, C.Z., Liu, B., Wen, Z.Q. and Sun, Q. (2009) The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertility and Sterility*, **92**, 1428–1435.
34. Carmona, F., Martínez-Zamora, M.A., Rabanal, A., Martínez-Román, S. and Balasch, J. (2011) Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: A randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertility and Sterility*, **96**, 251–254.
35. Mircea, O., Puscasiu, L., Resch, B., Lucas, J., Collinet, P., von Theobald, P., et al. (2016) Fertility Outcomes After Ablation Using Plasma Energy Versus Cystectomy in Infertile Women With Ovarian Endometrioma: A Multicentric Comparative Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **23**, 1138–1145.
36. Busacca, M., Riparini, J., Somigliana, E., Oggioni, G., Izzo, S., Vignali, M., et al. (2006) Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **195**, 421–425.
37. Fisch, B. and Abir, R. (2018) Female fertility preservation: Past, present and future. *Reproduction*, **156**, F11–F27.
38. Streuli, I., Benard, J., Hugon-Rodin, J., Chapron, C., Santulli, P. and Pluchino, N. (2018) Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a swot analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **229**, 172–178.
39. Teresa, A., Santos, A. and Sousa, G. (2015) Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico, 10-13
40. Cobo, A. and Diaz, C. (2011) Clinical application of oocyte vitrification: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, **96**, 277–285.
41. Rienzi, L., Gracia, C., Maggiulli, R., LaBarbera, A.R., Kaser, D.J., Ubaldi, F.M., et al. (2017) Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human reproduction update*, **23**, 139–155.
42. Cobo, A., García-Velasco, J.A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A. and Remohí, J. (2016) Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*, **105**, 755-764.e8.
43. Meirow, D. (2008) Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: Clinical aspects. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **15**, 536–547.
44. Elizur, S.E., Chian, R.C., Holzer, H.E.G., Gidoni, Y., Tulandi, T. and Tan, S.L. (2009) Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, **91**, 293.e1-293.e3.
45. Garcia-Velasco, J.A., Domingo, J., Cobo, A., Martínez, M., Carmona, L. and Pellicer, A. (2013) Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertility and Sterility*, **99**, 1994–1999.
46. Raad, J., Sonigo, C., Tran, C., Sifer, C., Durnerin, I.C. and Grynberg, M. (2018) Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study... and many unresolved questions. Letter to the Editor. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **220**, 140–141.
47. Donnez, J., Squifflet, J., Dolmans, M.M., Martinez-Madrid, B., Jadoul, P. and Van

- Langendonckt, A. (2005) Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: A report of two cases. *Fertility and Sterility*, **84**, 1018.e1-1018.e3.
48. Oktay, K. and Oktem, O. (2010) Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertility and Sterility*, **93**, 762–768.